Aus der Frauenklinik der Charité zu Berlin
Direktor: Professor Dr. G. A. Wagner

Behandlung gynäkologischer Blutungen mit Calcium-Clavipurin

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Johannes Grott
aus Berlin

Tag der Promotion: 10. Dezember 1938

Rinck-Druck, Berlin N 4, Invalidenstraße 102

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck

Referent: Prof. Dr. G. A. Wagner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Calcium-Clavipurin ist eine Vereinigung von Clavipurin mit Calcium-Resorpta. Die Kalziumkomponente ist mit einem bestimmten Saponinkörper kombiniert. Clavipurin enthält chemisch rein sämtliche uterusaktiven Alkaloide des Mutterkorns. Die Zusammensetzung des Medikamentes legt den Gedanken nahe, die Wirkung des Präparates bei gynäkologischen Blutungen zu untersuchen. Wir beschränken uns dabei auf die

Behandlung von Uterusblutungen benigner Genese.

Wenn auch nach diagnostischer Klärung die Beseitigung der Krankheitsursache das Ziel einer optimalen Therapie bleibt, so kann doch vor oder gleichzeitig mit einer aetiologisch wirksamen Behandlung, ferner bei einem kausal schlecht oder nicht beeinflußbaren Zustand der Wunsch nach Abschwächung einer Blutung mit uterusaktiven Mitteln wie Calcium-Clavipurin bestehen. Wir nennen als Beispiele dafür die medikamentöse Bekämpfung von Uterusblutungen mit starker sekundärer Anaemie auf dem Boden einer Überfunktion des Eierstocks vor Ausführung einer Resektion am Ovar oder eines mit einer Belastung des rechten Herzens einhergehenden dekompensierten Vitiums mit gleichzeitiger Digitalisierung, schließlich die Bekämpfung von sich lang hinziehenden Regelblutungen auf dem Boden einer Asthenie. Die Blutungsstillung kann auch den Schluß von Heilmaßnahmen bilden, etwa nach einer Kürettage wegen Aborts. Neben diese symptomatische Behandlung tritt therapeutisch symptomatologisch-kausal die Besserung von Uterusblutungen auf entzündlicher Grundlage. Außer diesen Erwägungen leitete uns bei der Medikation von Calcium-Clavipurin die Absicht, die mit einem Blutverlust verbundenen Allgemeinerscheinungen zu verhindern oder zu beheben und so einen günstigen Einfluß auf den Gesamtorganismus auszuüben. Rißblutungen sind die Domäne operativer Therapie.

Mit dem zur Diskussion stehenden Mittel sind von uns gynäkologische Blutungen behandelt worden, worauf wir im Folgenden eingehen wollen. Wir gaben es 67 Patientinnen, die hauptsächlich das Symptom veränderter genitaler Blutung zur ärztlichen Untersuchung in unsere Poliklinik führte. Wenden wir uns jetzt den drei verschiedenen Gruppen der Fälle zu, die wir in

1. Menorrhagien,
2. das Klimakterium und
3. Metrorrhagien

einteilen.

Menorrhagien.

Menorrhagien sind zu starke und zu häufige Regelblutungen. Die Menorrhagie als eine in praxi häufig vorkommende Abweichung vom normalen ovariell-mensuellen Geschehen kann bei völlig normalem Genitalbefund auftreten: bei Überfunktion des Ovars, Stoffwechselstörungen, essentieller Thrombopenie u. a. Sie kann auch infolge einer Beckenhyperaemie auf lokale und allgemeine Momente zurückzuführen sein. An lokalen Momenten wären u. a. zu erwähnen: Stauung durch Lageveränderungen (Retroflexio, Prolaps), akute und chronische Entzündungen. Das allgemeine Moment mit dem Erfolg einer Beckenhyperaemie kann eine Blutstauung sein, wie wir sie z. B. bei Herz- und Nierenkrankheiten, ferner bei Kleider- oder Tumordruck finden, außerdem als Symptom mit Obstipation und Enteroptose vergesellschaftet sehen.

Wir behandelten 48 Frauen mit verlängerter bzw. verstärkter Regelblutung aus verschiedenen Ursachen.

A. Menorrhagien, deren Ursachen im Bereich des Genitale liegen.

1. Menorrhagien ohne pathologischen Genitalbefund.

Für die Erklärung von Menorrhagien läßt in vielen Fällen der Untersuchungsbefund im Stich. Manchmal ist der bewegliche Uterus in seiner Lage nur leicht verändert, daß man den von der Norm abweichenden Blutungstyp als durch eine lokale Stauungshyperaemie bedingt ausschließen kann. Erkrankungen des Herzens und der Nieren fehlen. Eine essentielle Hypertonie ist nicht nachweisbar. Eine essentielle Thrombopenie scheidet als zu seltenes Krankheitsbild ursächlich bei der Häufigkeit dieser Blutungen aus. Anamnese und Status präsens lassen keine Leitsymptome für funktionell pathologische Vorgänge in der Hypophyse, in der Schilddrüse, im Pankreas oder in den Nebennieren hervortreten. Bleibt also per exclusionem nur übrig, die Ursache dieser Blutungen in einer muskulären Insuffizienz der Gebärmutter zu suchen.

Bei 23 Fällen unserer Zusammenstellung, die im Alter von 19 bis 40 Jahren standen, konnten wir für die verstärkte Regelblutung keinen sicheren krankhaften Befund erheben. Zwölf Frauen klagten bei den größtenteils regelmäßigen Menses über stärkeren Blutabgang während

einer mittleren Dauer von acht Tagen bei vier bis fünfzehn Tagen als Mindest- und Höchstzeit, begleitet von mehr oder weniger starken Schmerzen. Der nicht druckempfindliche bewegliche Uterus zeigte eine richtige Lage und war nicht vergößert. Nur in einem Fall, bei einer 21jährigen Virgo intacta mit unregelmäßigen, zwei Wochen anhaltenden Blutungen, erwies sich die Gebärmutter als groß und weich. Die Adnexuntersuchung bot bei allen Frauen nichts Besonderes. Wir fanden bei weiteren neun Patientinnen mit der gleichen Anamnese, nur daß eine von ihnen unter den Allgemeinerscheinungen des Blutverlustes wie körperliche Schwäche und Schwindelgefühle besonders zu leiden angab, den mobilen Uterus anteflektiert oder dextrovertiert. In den letzten beiden Fällen stellten wir nur eine Retropositio bzw. geringgradige Retroflexio fest, durch die eine Stauungshyperaemie als Ursache der Menorrhagie nicht entstehen konnte.

2. Menorrhagien durch lokale Stauungshyperaemie.

Gegenüber diesen Blutungsverstärkungen ohne anatomisches Substrat sehen wir gesteigerte Menstruationsblutungen durch eine Hyperaemie des Genitale bei ausgesprochenen Retroversions- und flexionslagen, bei Verlagerungen des Uterus im Bauchraum nach der Richtung eines Deszensus oder Prolaps.

Die Retroversio ist meist eine Übergangslage, die nicht selten post partum entsteht, mit fortschreitender Involution des Uterus im Wochenbett verschwindet oder in eine Retroflexio übergeht.

Die Retroflexio kann mobil und fixiert sein. Die Rückwärtsverlagerung ist der einzige pathologische Befund der Retroflexio mobilis. Kongenitale Anlage, chronische Obstipation, Traumen z. B. durch Fall aufs Gesäß und wie eingangs erwähnt das Wochenbett sind für die Entstehung von Bedeutung. Wir unterscheiden bei der Retroflexio die einfache Form mit größtem nach hinten geöffneten Winkel zwischen Cervix und Corpus uteri über die graduell möglichen Abstufungen bis zur extremen Lageanomalie, bei der die rektal unmittelbar über der Ampulle fühlbare Gebärmutter den Douglasschen Raum ausfüllt.

Die Retroflexio fixata ist das Ergebnis einer im genitalen System aszendierten oder deszendierten Infektion mit Übergreifen auf das Beckenperitoneum und Ausbildung von Adhaesionen, die nach abgeschlossener Heilung unter zunehmender Schrumpfung den Uterus in eine retroflektierte Dauerlage hineinziehen.

Von den allein durch die Retroflexio uteri bedingten Beschwerden wollen wir nur die Menorrhagie berücksichtigen. Dieses Symptom tritt als sehr heftige, kurze oder als protrahierte, 12 bis 14 Tage an-

dauernde Blutung aus dem Uterus auf, der anschließend noch mehrere Tage bräunlichen Schleim entleert. Die Ursache des erhöhten Blutverlustes intra menstruationem ist eine Torsion der Parametrien, die die Lichtung der Venen nach Drehung um die Längsachse einengt. Die Folge ist eine Stauung im Kreislauf des Genitale, das gleichsam wie ein Staubecken überläuft.

Von den vier Fällen menorrhagischer Blutungen durch Retroflexio uteri nahm eine 34jährige blasse Patientin wegen sehr starker sechstägiger Regel und damit verbundener Störung des Allgemeinbefindens unsere ärztliche Hilfe in Anspruch. Der stauungshyperaemisch vergrößerte Uterus war ausgesprochen retroflektiert, aber beweglich.

Ein anderer Fall mit zehntägiger Blutung und heftigen Rückenschmerzen ließ die Gebärmutter als in nicht ganz mobiler Retroversion gelegen erkennen. Der Grund dazu waren Verwachsungen zwischen Fundus und Rektum, die später wegen der Hartnäckigkeit der Beschwerden operativ gelöst werden mußten.

Einer im wesentlichen gleichen Vorgeschichte bei zwei weiteren Frauen, die sich an eine früher durchgemachte Entzündung der Gebärmutter erinnern konnten, entspricht der Befund einer fixierten Retroflexio.

Die venöse Hyperaemie des inneren Genitale ist auch beim Deszensus anzutreffen. Diese Lageveränderung kommt hauptsächlich nach Geburtstraumen wie Levatorriß und wiederholte Dehnung und Überdehnung des Beckenbodens zustande. Beim Infantilismus, den die starre Faser auszeichnet, und bei der Asthenia universalis congenita, deren Charakteristikum die schlaffe Faser ist, sind die Gefahren für die geburtstraumatische Zerstörung der Weichteile im ersten Falle und für die Überdehnung im letzteren besonders groß. Treten nach einer intrapartalen Ausweitung oder Verletzung des Beckenbodens der Uterus oder Teile von ihm in die Projektion des Hiatus genitalis, dann entziehen sie sich der Stützung durch die Levatorplatte. Sie weichen nun, dem intraabdominalen Drucke folgend, nach unten aus. Es bildet sich der Deszensus oder darüber hinaus der Prolaps. Dabei kommt es je nach dem Grade der entstehenden Dislokation des Uterus durch Abklemmung der abführenden Venen zu einer mehr oder weniger starken Stauung, die die Regelblutung verstärkt.

Dieses Phänomen stellten wir bei einer Patientin im Alter von 32 Jahren fest, die post partum über Senkungsbeschwerden wie Leibschmerzen, das Gefühl, als dränge sich etwas vor, und über Zunahme der immer regelmäßigen, jetzt acht Tage anhaltenden Menses klagte. Der Uterus war deszendiert.

3. Menorrhagien des richtig liegenden Uterus durch Strangbildungen.

Wie der Uterus dorsalwärts verwachsen kann, so besteht auch nach abgeschlossener Entzündung die Möglichkeit seiner Fixierung nach allen übrigen Seiten. Die Peri- und Parametritis kommen dafür in Betracht. Der so in seinen Exkursionen eingeschränkte Uterus vermag blutende Gefäße nicht in genügender Weise zu komprimieren, ein Zustand, der von einer Menorrhagie begleitet ist.

Vier Patientinnen kamen wegen Blutungsverstärkung bei fixiertem Uterus in unsere Klinik, ohne daß bei ihnen eine Retroflexio oder Retroversio uteri bestand. Ihre Anamnesen liefen über einige Jahre. Alle gaben an, eine entzündliche Erkrankung im Unterleib durchgemacht zu haben. Seitdem klagen sie über Zunahme der Beschwerden im Unterbauch während der Regelblutung, die später allmählich stärker wurde und ihre im Durchschnitt vier- bis fünftägige Dauer auf acht bis zehn Tage ausdehnte. Die gynäkologische Untersuchung, die den Frauen offensichtlich Schmerzen bereitete, ergab immer einen unbeweglichen Uterus mit Lageveränderungen im Sinne der Anteflexio, Retro- und Sinistropositio. Bei einer 40jährigen Frau war das Parametrium verdickt, verkürzt und druckempfindlich. Die übrigen drei Patientinnen im Alter von 25, 29 und 35 Jahren hatten deutlich abtastbare perimetrane Adhaesionen, die sich teils flächenhaft ausbreiteten, teils als zipflig auslaufende Stränge zu fühlen waren.

4. Menorrhagien bei entzündlichen Erkrankungen im Bereich des Genitale.

Die entzündlichen Affektionen des Uterus nehmen unter den gynäkologischen Erkrankungen einen großen Platz ein. Ihr Zusammentreffen mit der Menstruation als physiologisches Ereignis beim Weibe kann daher nicht überraschen. Die Endometritis acuta entsteht gewöhnlich aszendierend durch Gonorrhoe, Puerperalinfektion und mechanisch-infektiöse Faktoren: Kürettage, Einlegen von Laminariastiften u. a. Der gewöhnlich zuerst sich ausbildende Zervixkatarrh wartet auf die nächste Menstruationsblutung, die die Infektion in das Corpus uteri hineinträgt. Hier üben die pathogenen Erreger eine toxische Wirkung aus, auf die der Uterus mit entzündlicher Schwellung seiner Schleimhaut reagiert. Dieser vergrößert sich, wird ödematös und durchsetzt sich mit zellulären Elementen. Unter wehenartig ziehenden Schmerzen im Unterbauch stellen sich verstärkter Fluor und Fieber ein. Der Uterus ist weich, eindrückbar und druckschmerzhaft. Zuweilen sehen wir die entzündlichen Erscheinungen in kurzer Zeit abklingen. In anderen Fällen bleibt die Entzündung längere Zeit

bestehen und dehnt sich auf das Myometrium und weiter aus, das durch sie, ferner durch die in die Tiefe dringenden Bakteriengifte geschädigt wird. Die muskuläre Insuffizienz und die entzündliche Hyperaemie des Uterus bewirken eine stärkere und länger anhaltende Menstruation.

Werden nach schweren Gewebszerstörungen die tiefen Basalschichten infiziert, so kann das Heranwachsen einer neuen vollwertigen Funktionalis durch etwa sechs bis acht Wochen gehemmt werden. Die menstruelle Blutung ist in dieser Zeit unregelmäßig und schwach.

Als weitere Etappe im Entzündungsweg schließen sich die Adnexitiden an die Endometritis an. Die aufsteigenden Keime rufen meist gleichzeitig entzündliche Veränderungen an beiden Tuben hervor, die sich als deutlich verdickt erweisen. Die lateralwärts fortschreitende Salpingitis oder Perisalpingitis schaltet das Ovar in den Krankheitsprozeß ein, der sich entweder nur auf dessen Oberfläche beschränkt oder den Eierstock selbst unter Bildung druckempfindlicher Tumoren von wechselnder Größe entzündlich umgestaltet.

Die bakteriell-toxischen Entzündungsprodukte, die bei der Entzündung des ganzen Genitaltraktes im Uterus, in den Tuben und in den Ovarien entstehen, können das auf der Wanderung befindliche Ei so schädigen, daß es vorzeitig abstirbt. Mit dem Eitod treten Abbauvorgänge im Corpus luteum auf. Die Ausschüttung von Corpus luteum-Hormon versiegt. Die Uterusschleimhaut geht zugrunde. Die Menstruation setzt vorzeitig ein.

Der tödlichen Schädigung des Eies durch die Toxine gesellt sich die entzündliche Hyperaemie im Ovar hinzu, die unter Anregung der Follikel- und Corpus luteum-Bildung den Umbau der Uterusschleimhaut während der Proliferations- und Sekretionsphase steigert und dadurch im Stadium der Desquamation die Blutung verstärkt.

Wir erkennen im entzündlichen Geschehen im Bereich des inneren Genitale Einflüsse, die einerseits vom Ei oder vom alten Eibett auf die Gebärmutter hinüberreichen, andererseits den Uterus primär treffen. Sie können das Bild einer Poly-Hypermenorrhoe hervorrufen.

Von schweren zerstörenden Vorgängen im Sinne eines doppelseitigen Pyovars und folgender Hypo- oder Amenorrhoe sehen wir hier natürlich ab.

Nach Verschwinden der akuten Symptome können die immer noch vorhandenen toxischen Entzündungsprodukte und die durch die entzündungsbedingten Adhaesionen entstehende Stauungshyperaemie im Ovar den Regelablauf weiter störend beeinflussen.

Selten deszendiert der Entzündungsprozeß vom Ovar über die

Tube zum Uterus etwa bei Appendizitis.

Die Ausbreitung der Entzündung in den inneren Geschlechtsorganen vermag verschiedene Folgen zu zeitigen. Die schon besprochenen periuterinen Verwachsungen und die Verlagerung der Gebärmutter seien hier im aetiologischen Zusammenhang mit menorrhagischen Uterusblutungen erwähnt.

Poliklinisch erfaßten wir acht Fälle mit menorrhagischem Blutungstyp entzündlichen Ursprungs. Von diesen Frauen hatten eine 32jährige und eine 39jährige anamnestisch eine genetisch nicht geklärte Endometritis. Die Regelblutungen waren bisher immer normal. Vor mehreren Wochen traten bei ihnen im Anschluß an die Regel unter Fieber Schmerzen im Unterbauch und im Laufe weniger Tage heftiger werdender Ausfluß auf, so daß sie zur Linderung der Beschwerden das Bett hüteten. Die später zur rechten Zeit einsetzenden fünf- bzw. siebentägigen Regelblutungen waren bei gleicher Dauer bedeutend verstärkt. Der gynäkologische Untersuchungsbefund ergab bei der jüngeren Patientin einen auffallend weiten Zervikalkanal, der vielleicht das Aszendieren der Keime in die Gebärmutter begünstigt hat. Es entleerte sich aus ihm ein gelbschleimiger Fluor. Der normal gelegene, nur wenig druckempfindliche, bewegliche Uterus zeigte sich etwas vergrößert und weich. Die Adnexe waren palpatorisch normal. Die ältere Patientin wies bei richtiger Weite des Zervikalkanals sonst denselben Befund auf.

Bei einer 28jährigen Frau, die regelmäßig in Abständen von drei Wochen menstruierte, klärte die Anamnese die Endometritis als spezifisch auf. Vor vier Monaten infizierte sich die Patientin gonorrhoisch. Zuerst trat reichlicher eitriger Fluor auf. Die der Infektion folgende Menstruation war mit heftigen Schmerzattacken verbunden. Die beiden nächsten Blutungen, die nach dem erwarteten Termin einsetzten, waren aber schwach und weniger schmerzhaft. Danach näherte sich das Zyklusbild wieder der Norm, bis unter erneut vermehrtem Fluor und steigenden Beschwerden die Regel zehn Tage lang anhielt. Bei der Inspektion trat aus dem Zervikalkanal gelblicher Fluor in die Scheide. Durch die Palpation ermittelten wir, daß der Uterus vergrößert und druckschmerzhaft war, das rechte Parametrium derbe, verkürzt und ebenfalls druckempfindlich. Die Adnexe waren beiderseits frei.

Bei einer anderen Patientin im Alter von 26 Jahren lag die durchgemachte Endometritis einige Monate zurück. Als Restzustände dieser Entzündung belästigten die Frau die nur wenig schwächer gewordenen linksseitigen Unterleibsschmerzen und die seit zwei Monaten über zehn Tage sich hinziehende, verstärkte Regelblutung. Eine Verkürzung des Zyklus bestand nicht. Die Untersuchung zeigte die linke Tube

deutlich vergrößert und schmerzhaft. Die aufsteigende Entzündung erreichte hier vom Uterus aus die Tube, in der sie nach Zurückgehen der entzündlichen Vorgänge im Uterus noch bestand.

Bei drei weiteren Kranken handelte es sich um chronische Adnexitiden, denen in zwei Fällen ebenfalls eine Endometritis zugrunde lag. Eine 22- und 35jährige Patientin plagten nach der entzündlichen Genitalerkrankung außer der starken Regel Schmerzen im Unterleib. Bei der letzteren war der Zyklus noch verkürzt. Als Befund erhoben wir bei ihnen einen normal großen reaktionslosen Uterus und verdickte, deutlich druckschmerzhafte Adnexe. Der dritte Fall bezieht sich auf eine 44 Jahre alte Frau, die nach einer Appendektomie die rechtsseitigen Unterbauchbeschwerden beibehielt und Ausfluß hatte. Es bestanden regelmäßige, verstärkte, sechstägige Blutungen. Die Wunde im rechten Hypogastrium war p.p. verheilt. Der Uterus palpatorisch mit normalem Befund. Die rechtsseitigen Adnexe waren verdickt und schmerzhaft. Die Anamnese demonstriert den Verlauf einer von der Appendix auf das innere Genitale übergreifenden, also deszendierenden Entzündung.

Da Adnextumoren und die fixierte Retroflexio als Folgen eines Entzündungsprozesses im Genitalsystem beobachtet werden, können diese Veränderungen natürlich auch kombiniert auftreten. So fanden wir bei einer 35jährigen Frau mit starker, neun Tage dauernder, unregelmäßiger Blutung, mit Unterleibs- und Rückenschmerzen und anhaltendem Ausfluß den Uterus in fixierter Retroflexio und einen deutlich tastbaren, derben, wenig beweglichen, druckempfindlichen, rechtsseitigen Adnextumor. Offenbar wird hier das zuweilen verfrühte Eintreten der Regel durch die zeitlich in größerer Konzentration vorhandenen toxischen Substanzen entzündlicher Herkunft bestimmt, die Verstärkung aber durch die Retroflexio uteri fixati.

5. Menorrhagien bei Uterus myomatosus.

Die Besprechung verstärkter Menstruation bei myomatös verändertem Uteruskörper möge den Schluß bilden in der Betrachtung von Menorrhagien, deren Ursachen im Gebiet des inneren Genitale liegen. Die Myome als gutartige, sehr häufig vorkommende Tumoren pflegen sich nach dem 30. Lebensjahr zu entwickeln. Sie wachsen nach außen als subseröse oder intraligamentäre Geschwülste, bleiben mit zunehmender Hypertrophie der umgebenden Muskulatur intramural oder breiten sich gegen das Cavum uteri aus. Mit fortschreitendem Wachstum machen die Myome gewöhnlich Erscheinungen. Das wichtigste Symptom, das für uns besonders von Interesse ist, ist die Menorrhagie. Die verstärkte Menstruationsblutung ist Folge der Ver-

größerung des Cavum uteri und damit der blutenden Fläche, die verlängerte Menstruationsblutung entsteht infolge einer durch den Tumor bedingten Unterbrechung der Kontraktionswellen am Uterus mit nachlassender Kompressionsfähigkeit eröffneter Gefäße.

Wir machten in vier Fällen von Menorrhagien bei Uterus myomatosus den Versuch, die Blutungen mit Calcium-Clavipurin abzuschwächen. Eine 40jährige Patientin menstruierte immer regelmäßig, aber gegenüber früher bedeutend verstärkt und auch verlängert, so daß ihre vordem fünftägige Regel später neun Tage dauerte. Die Kreuzschmerzen nahmen gleichfalls zu. Es war bei ihr ein Myom an der Vorderwand des etwas dextroponierten Uterus zu palpieren.

Zwei Frauen mit regelmäßigem Zyklus im Alter von 29 bzw. 37 Jahren, von denen die erste sieben, die zweite fünf Tage verstärkt blutete, fühlten sich nach der Blutung sehr schwach und schwindlig. Bei beiden bestand ein faustgroßes Myom. Die jüngere Frau hatte noch rechtsseitig ein vergrößertes druckschmerzhaftes Ovar.

Bei einer 32jährigen Kranken mit der gleichen Anamnese ergab die Untersuchung einen plumpen, dextrovertiert liegenden Uterus, dessen Korpus viele kleine, intramurale Myome enthielt. Das linke Ovar war hühnereigroß, fixiert, aber nur gering druckempfindlich.

B. Menorrhagien, deren Ursachen außerhalb des Genitalbereiches liegen.

1. Menorrhagien bei chronischer Obstipation.

Die chronische Stuhlträgheit ist ein sehr häufiges Leiden, das durch funktionelle Störung des Darmes entsteht und sich durch eine abnorm lange Verweildauer des Kotes im Dickdarm auszeichnet. Aetiologisch wichtig sind die schlackenarme Kost, die auf den Darm einen zu geringen Reiz abgibt, das gewohnheitsmäßige Zurückhalten des Stuhles, der Mißbrauch von Einläufen mit dadurch bedingter Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Darmes, Störungen im Vago-Sympathikusgebiet, die entweder zur Darmträgheit oder zum Spasmus führen. Sekundär findet sie sich als Symptom z. B. bei Ulcus ventriculi et duodeni, Appendizitis, gynäkologischen Affektionen, Gravidität. Die Obstipation bewirkt eine Blutüberfüllung im kleinen Becken, und somit eine verstärkte Menstruation.

Eine 30jährige Patientin kam wegen verstärkter, jetzt achttägiger, in kürzeren Abständen auftretender Regel zur Behandlung. Sie äußerte noch Klagen verzögerter Darmentleerung mit Völlegefühl und Schwere im Leib. Der Uterus war von dem mit Kotmassen erfüllten Rektum nach vorn und oben gedrängt.

2. Menorrhagien bei Grippe.

Bei der Grippe spielt die Intoxikation eine bedeutende Rolle. Das schwere allgemeine Krankheitsgefühl, die Hinfälligkeit, die Gliederschmerzen und die schon frühzeitig sich einstellenden Kreislaufschwächen bei fehlenden lokalen Veränderungen lassen den Einfluß der Toxine auf den Gesamtorganismus erkennen. Es ist verständlich, daß die den Körper überschwemmenden Bakteriengifte auch eine Wirkung auf das Genitale ausüben. Sie können das Ei und die Gebärmutter schädigen. Die Tonusverminderung des Uterus stellt eine Teilerscheinung allgemeiner Körperschwäche dar.

Eine 41jährige Frau hatte nach durchgemachter Grippe, die bei ihr eine große körperliche Schwäche hinterließ, eine über zwei Wochen sich hinziehende, zur rechten Zeit aufgetretene Regelblutung. Das Genitale bot einen normalen Befund.

3. Menorrhagien bei Diabetes mellitus.

Variationen im zyklischen Ablauf treten auch als Symptom konstitutioneller Erkrankungen auf. So beobachteten wir eine Menorrhagie bei Pankreasdiabetes. Bei dieser Stoffwechselstörung sind die glykopektische Funktion, also die Glykogenbildung aus Zucker in der Leber, und der Übertritt der Dextrose in die Peripherie gestört. Die Erhöhung des Blutzuckers stellt den Versuch des Körpers dar, unter Steigerung des osmotischen Partialdruckes das Gefälle des Zuckers im Blute zur peripheren Zelle zu erhöhen, sie auf diese Weise mit Zucker anzureichern. Gelingt dies trotzdem nicht, dann hungert die Zelle. Die Abflußbehinderung energiefähiger Substanzen in den Unterusmuskel bedingt eine Herabsetzung des Verbrennungsprozesses und damit eine Adynamie des Uterus. Die Schädigung der Gefäße in der Gebärmutter im Sinne der Arteriosklerose kann als komplizierendes Moment mit der Folge erschwerter Komprimierbarkeit zu der Schwächung der Uterusmuskulatur hinzutreten und so die Verlängerung der Menstruationsblutung diabetischer Frauen mitbegünstigen.

Die von uns behandelte 36jährige Patientin hatte eine kombinierte Stoffwechselstörung in der Form eines Diabetes mellitus und einer Fettsucht und klagte bei vergrößertem Uterus über starke, verlängerte, aber regelmäßige Blutungen.

4. Menorrhagien bei Infantilismus.

Während der Diabetes eine Erkrankung bei veränderter Konstitution ist, stellt der Infantilismus, der uns in einem Fall begegnete, eine Entwicklungsstörung auf dem Boden einer Konstitutionsanomalie dar.

Treten im Wachstum Hemmungen auf, daß der Körper auf kindlicher Stufe stehenbleibt, dann resultiert der Status hypoplasticus. Diese Kümmerform kann dysontologisch allgemeine oder örtliche Charakteristika aufweisen. Das wesentliche der hypoplastischen Konstitution ist die zurückgebliebene Altersentwicklung der Zirkulationsorgane (kleines Herz, enge dünnwandige Arterien), ferner die mangelhafte Reifung der Sexualorgane und als Folgeerscheinung häufig die geringe Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Als Stigmata, die im Rahmen unserer Untersuchungen interessieren, zeigen diese körperlich kleinen, zierlich gebauten, muskelschlaffen Individuen einen kleinen, muskelarmen, bindegewebsreichen, hoch im Becken suspendierten, gewöhnlich übermäßig anteflektierten Uterus. Die Anteflexio kombiniert sich häufig mit einer sogenannten Parametritis posterior, bei der die dicken druckempfindlichen Ligg. sacro-uterina verkürzt sind. Die Ovarien findet man hochstehend, bandförmig oder klein. Der ovarielle Reiz auf die Gebärmutter ist infolge hormonaler Unterfunktion gering, die Schleimhautreaktion des Uterus schwach, die Blutungen also an Stärke vermindert, aber bei der Insuffizienz des Uterusmuskels langdauernd, und der Blutverlust somit stark.

Die uns aufsuchende 39jährige Frau hatte seit einem Jahr starke, aber immer regelmäßige Blutungen von zehntägiger Dauer. Der Befund entsprach den oben beschriebenen Veränderungen bei Status hypoplasticus. Nur war der Uterus in nicht ganz frei beweglicher Retroflexion, die die tägliche Verstärkung der Regelblutung hervorrief.

Klimakterium.

Das Klimakterium ist die Epoche im Leben des Weibes, in der die Geschlechtsfunktionen erlöschen. Dieser Periode geht eine Zeit voraus, in der die Menstruationen häufiger und verstärkt auftreten. Die Ursachen dieser präklimakterischen Blutungen sind in Änderungen des ovariellen Geschehens zu suchen. Die Überstürzung der Ei- und Follikelreifung bedingt eine Häufung und Überschneidung der Zyklen. Das Menstruationsbild ist verwischt und zeigt einen Blutungstyp ähnlich dem des Uteruskarzinoms. Im Verlauf des „Klimakteriums" wird der Uterus infolge häufiger hormonaler Impulse an seiner Schleimhaut und Muskulatur hypertrophisch. Die Gefäße können zudem eine ausgesprochene Arteriosklerose zeigen, die die Kompression durch die Muskulatur erschwert. Die verstärkte präklimakterische Blutung ist also die Folge eines hormonalen und mechanischen Faktors. Das mechanische Moment kann infolge Störung des Kontraktionsablaufes am Uterus durch ein Myom relativ an Bedeutung gewinnen. Die später in der Klimax regellose Verzögerung der Reifung der Follikel führt zu unregelmäßigen, in großen Zeitabständen auftretenden Men-

struationen. Die völlige Atresie der Follikel bedeutet den endgültigen Ausfall der Ovarialhormone und somit das Aufhören der Blutungen. Die übrigen zahlreichen Ausfallerscheinungen mögen hier unerwähnt bleiben. In der Aetiologie gewisser präklimakterischer Blutungen spielt die Follikelpersistenz mit überschüssiger Follikelhormonbildung eine wichtige Rolle (vgl. hormonale Blutungen).

Die vorliegende Arbeit umfaßt elf Fälle präklimakterischer Blutungen. Zehn durchschnittlich 43jährige Frauen, außerdem eine 36jährige standen in den Wechseljahren. Allen gemeinsam waren seit längerer Zeit das unregelmäßige und gehäufte Auftreten der Blutungen und der verstärkte Blutabgang innerhalb der verlängerten sieben- bis vierzehntägigen Menstruation. Der in der Beweglichkeit nicht eingeschränkte Uterus lag normal und war in zwei Fällen nur gering vergrößert, in weiteren zwei myomatös verändert. Eine dieser beiden Kranken fühlte sich in der sieben Tage dauernden Regel und später hinfällig und matt. Aus der Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute konnte man die sekundäre Anaemie ablesen. Der Adnexbefund war immer normal.

Metrorrhagien.

Als Metrorrhagien bezeichnet man unregelmäßige, atypische Uterusblutungen, die u. a. in der Gravidität (Abort), ferner bei Uterustumoren (Carcinom, Adenom) und nach tiefgreifenden entzündlichen Prozessen auftreten. Sie unterscheiden sich von den Menstruationsblutungen dadurch, daß sie nicht aus einer in der Desquamationsphase des Zyklus sich ausbildenden Wunde stammen.

1. Unklare Metrorrhagien.

Sehr oft läßt sich die Ursache der metrorrhagischen Blutungen nicht klären. Die Vorgeschichte bietet außer der kurzen Intervallblutung nichts Besonderes. Der gynäkologische Befund ist normal oder zeigt Änderungen in der Lage des Uterus im Sinne einer Retroflexio, die kausal zu der Blutungsanomalie in keine Beziehung zu setzen ist.

Aus der Regelanamnese erfuhren wir von sechs Patientinnen im Alter von 23 bis 36 Jahren, daß „die Blutungen" in der Zwischenzeit nach längst beendeter, immer pünktlicher Regel „noch einmal kommen". Ferner klagte eine 26jährige Frau, die vorher immer regelmäßig vier Tage hindurch menstruierte, über fast sieben Wochen sich hinziehende Blutungen. Uterus und Adnexe waren bei ihr sowie bei drei

anderen Kranken palpatorisch normal. Als Besonderheit zeigten eine weitere Patientin eine Retroflexio, die letzten zwei eine Retroversio uteri mobilis.

2. Hormonale Blutungen.

Unter hormonalen Blutungen verstehen wir die sogenannten juvenilen Blutungen. Histologisch sind diesen Blutungen regelmäßig die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums eigen. Als korrespondierendes anatomisches Substrat im Ovar finden wir häufig einen größeren persistierenden Follikel. Die Corpus luteum-Bildung fehlt. Der Graaf'sche Follikel bildet das Follikelhormon, das am Uterus die proliferative Phase erzeugt. Durch die Follikelpersistenz kommt es zu einer Dauerabsonderung von Follikelhormon, die eine krankhafte Wucherung der Schleimhaut des Uterus, ein hyperproliferiertes Endometrium, entstehen läßt. Diese Störung im Aufbau der Uterusschleimhaut führt zu unregelmäßigen, häufig verstärkten Blutungen. Eine Produktion von Corpus luteum-Hormon und die durch sie eingeleitete Sekretionsphase bleiben hier aus.

Der von uns beobachtete Fall hormonaler Blutung betrifft eine 30jährige Patientin. Die Menses waren bei ihr immer regelmäßig. Erstmalig blutete sie bei richtigem Regelbeginn mit Unterbrechungen drei Wochen lang. Die Scheide zeigte eine livide Verfärbung. Aus der Zervix trat dunkelbraunes Blut hervor. Der harte Uterus war nicht vergrößert. Das rechte Ovar erwies sich als weich und vergrößert. Wir stellten die Diagnose auf Follikelzyste.

Therapie.

Wir behandelten die Gruppe der hier beschriebenen Blutungen vom zweiten oder dritten Tage der Regel an mit täglich acht Calcium-Clavipurin-Dragées fünf Tage lang, insgesamt also mit 40 Stück. Wir verteilten diese Gabe über den ganzen Tag in der Weise, daß wir zweistündlich ein Dragée nehmen ließen. Der Leitgedanke einer solchen Therapie war, den Organismus langsam und kontinuierlich mit den Stoffen des Medikamentes anzureichern und so eine Dauerwirkung zu erzielen. Die intravenöse Kalziumzufuhr löst im Gegensatz dazu infolge plötzlicher Erhöhung des Blutkalkspiegels eine schnelle, aber durch die überstürzte Ausscheidung dieser Substanz nur flüchtige Wirkung aus. Ebenso verhält es sich mit der hohen Dosierung von Clavipurin in größeren Intervallen, bei der auf die Phase der Kontraktion die Erschlaffung der Uterusmuskulatur mit erhöhter Blutungsgefahr folgt.

Als ein bei jeder Blutung infolge der Blutdrucksenkung günstig wirkendes Moment erschien uns auch noch die Bettruhe in Fällen verstärkten Blutabganges besonders bei Störung des Allgemeinbefindens und bei entzündlichen Prozessen im inneren Genitale erforderlich. Gleichzeitig empfahlen wir solchen Patientinnen für die nächsten zwei Perioden, die vorgeschlagenen Heilmaßnahmen fortzusetzen.

Betrachten wir jetzt die Wirkung des Präparates auf die in den drei Gruppen zusammengefaßten Fälle. Wir sahen ein positives Behandlungsergebnis bei 20 Frauen mit menorrhagischen Blutungen ohne pathologischen Befund unter der Gesamtzahl von 23. Bei 16 Patientinnen war der therapeutische Effekt besonders stark gegenüber den restlichen vier, bei denen die Blutung aber augenscheinlich nachließ. In Fällen lediglich verstärkter Menstruation war die Blutung schon nach dem ersten oder zweiten Behandlungstage bedeutend abgeschwächt, um dann teilweise verkürzt zum Stillstand zu kommen. In fast allen Fällen heftiger und verlängerter Regel sistierte die schon lange bestehende Blutung prompt am zweiten Behandlungstag. Es gelang bei diesen Kranken, die nächsten rechtzeitig behandelten Perioden nach verstärktem Blutungsbeginn in Intensität und Dauer günstig zu beeinflussen und so den Gesundheitszustand zu heben. Die der Therapie folgenden Blutungen verliefen größtenteils normal.

Bei der Behandlung von Stauungsblutungen durch Retroflexio und Descensus uteri sahen wir nur vorübergehende Erfolge. Bis auf einen therapeutisch refraktären Fall waren die Blutungen bei vier Frauen auffallend geringer. Die nächsten Regelblutungen zeigten, abgesehen von einer Patientin, bei der wir einen Dauererfolg erzielten, den alten Verlaufstyp. Die nur vorübergehende Wirkung des Präparates findet die Erklärung in dem Fortbestehen der die Blutung erzeugenden Ursache, die zur endgültigen Besserung der Beschwerden beseitigt werden muß. Die medikamentös-symptomatische Therapie erlaubt eine Trennung der pharmakologisch besserungsfähigen Fälle von denen, die nur auf eine kausale Behandlung, z. B. Lösung der bestehenden Adhaesionen mit anschließender Lagekorrektur des Uterus reagieren. In diesem Sinne erscheint uns die Anwendung des Mittels gerechtfertigt.

Unter den vier Fällen menorrhagischer Blutungen bei Fixierung des Uterus hatten wir einen Versager. Die übrigen drei sprachen sofort auf das Medikament an. Allerdings traten die Blutungen bei ihnen später wieder verstärkt auf. Auch hier gilt das über die Therapie verstärkter Regelblutungen bei Retroflexio uteri Gesagte.

Wir versuchten in acht Fällen Blutungen entzündlicher Genese mit Calcium-Clavipurin zu bekämpfen. Bei einer Patientin mit chronischer Adnexitis kamen wir zu einem negativen Resultat. Bei einer weiteren mit gonorrhoischer Endometritis gingen Blutung und Fluor

bedeutend zurück, um einige Monate später nach Aufflackern des alten Prozesses zu rezidivieren. Die Einwirkung des Mittels auf den Krankheitsverlauf war offensichtlich. Auf die restlichen sechs Fälle, die sich auf entzündliche Affektionen des Endometriums und der Adnexe verteilen, wirkte das Medikament geradezu spezifisch. Die Blutung wurde am zweiten Behandlungstage schwächer und hörte am dritten oder vierten Tage ganz auf. Der Ausfluß, der die Frauen besonders im Anschluß an die Menses belästigte, verschwand. Der Gesundheitszustand besserte sich. Die nächsten Blutungen verliefen normal. An diesem therapeutischen Ergebnis ist der Sekaleeffekt erkennbar, der durch die Abschwächung der Blutung die Abwehrkraft des Organismus gegen die Krankheitserreger erhöht. Die antiphlogistische Komponente des Präparates tritt therapeutisch gleichfalls in Erscheinung. Diese Tatsache ist uns aus anderen Disziplinen der Heilkunde geläufig. Die Herabsetzung der serös-infiltrativen Vorgänge in der Lunge bei einer lobären Pneumonie durch das Calcium-Chinin ist ein Beispiel der inneren Medizin für die Bedeutung des Kalziums als entzündungswidrigen Faktor. Die Darreichung der Calcium-Clavipurin-Dragées stellte die einzige Arzeneiverordnung dar, um die oben beschriebenen Heilerfolge bei unspezifischen entzündlichen Genitalblutungen zu erreichen. Die Behandlung von Menorrhagien auf gonorrhoischer Grundlage mit Calcium-Clavipurin leitet nach Abklingen der akuten Symptome zur lokalen antigonorrhoischen Therapie über.

Die Behandlung verstärkter Regelblutungen bei Uterus myomatosus zeigte bei einer Dauerwirkung sonst nur Augenblickserfolge. Die Existenz des Tumors verhindert die definitive Heilung und läßt somit auch fortgesetzte Sekalekuren als ungeeignet erscheinen.

Der Rest von vier Fällen betrifft menorrhagische Uterusblutungen mit Ursachen außerhalb des Genitale. Die Hyper-Polymenorrhoe bei Obstipation ließ sich mit dem Medikament nicht beeinflussen. Der Grund hierfür ist im Versagen der Therapie der Obstipation zu suchen.

Die im Anschluß an eine Grippe aufgetretene verstärkte und verlängerte Regelblutung ließ nach Einnehmen von Calcium-Clavipurin nach.

Die Blutungen bei Diabetes mellitus waren schon am dritten Medikationstage bedeutend abgeschwächt und kamen am fünften Tage zum Stillstand. Die nächsten Menstruationsblutungen waren wieder verstärkt. Nach späteren Verabfolgungen des Mittels sahen wir die gleiche Wirkung. Neben der Kräftigung der Uterusmuskulatur mit uterusaktiven Substanzen ist die Behandlung des Grundleidens in den Fällen besonders wichtig, bei denen intra menstruationem die Stoffwechsellage schwankt, so daß eine Änderung der Diät und der Insulindosierung notwendig wird.

Die Menorrhagien bei Infantilismus mit Retroflexio sprachen auf das Medikament gut an. Sie waren an Stärke und Dauer deutlich verringert. Die Wirkung des Präparates wird in solchen Fällen von der Quantität der vorhandenen Muskelmasse abhängen, vergleichbar einer Digitaliskur, die ein Schwielenherz nur dann stützen kann, wenn es dem herzstärkenden Pharmakon eine ausreichende Angriffsfläche bietet.

Von den elf Fällen präklimakterischer Blutungen waren bei drei Frauen die Blutungen sofort und endgültig beseitigt. In weiteren fünf Fällen erreichten wir eine wesentliche, aber nur für einige Monate anhaltende Besserung bzw. eine geringe Abschwächung der Menstruation. Die letzten drei Fälle wurden nicht beeinflußt.

Besprechen wir zum Schluß die Wirkung des Präparates auf metrorrhagische Blutungen. Von den sieben Fällen ohne bestimmte Ursache hatten wir bei drei Patientinnen prompten Erfolg. Die Metrorrhagien ließen sofort nach und verschwanden endgültig. Dem Blutungsstillstand folgte auch bald die Wiederherstellung des früheren guten Gesundheitszustandes. In einem weiteren Fall nahm die Blutung nach eintägiger Besserung so an Stärke zu, daß eine Ausschabung vorgenommen werden mußte. Auf die übrigen drei Fälle hatte das Medikament keine Wirkung.

Es war ferner nicht möglich, bei der Patientin mit hormonaler Blutung eine Blutungsabschwächung herbeizuführen. Hier ist zur Erreichung des Blutungsstillstandes die physiologische hormonale Therapie mit Zuführung von Corpus luteum-Hormon die Therapie der Wahl. Dadurch gelingt es, das pathologisch gewucherte Endometrium in die Sekretionsphase umzuwandeln und so die Möglichkeit der Abstoßung einer Funktionalis zu schaffen.

Zusammenfassung.

Die Vereinigung der Kalziumwirkung mit dem Sekaleeffekt hat sich therapeutisch als erfolgreich erwiesen. Ein Vorzug der Medikation ist die perorale Applikationsweise. Die Einführung von Calcium-Clavipurin in die Pharmakopoe der Gynäkologie erscheint uns als Fortschritt in der Behandlung gynäkologischer Blutungen verschiedener Genese. Das Indikationsgebiet des Präparates sind in erster Linie die entzündlichen Genitalblutungen, die Menorrhagien mit fehlendem anatomischen Befund und die präklimakterisch-menstruellen Blutungen.

Es ist mir zum Schluß eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. G. A. Wagner für die Überlassung des Themas zu danken. Ebenso danke ich ganz besonders Herrn Oberarzt Prof. Dr. C. Kaufmann für die Unterstützung bei den Untersuchungen.

Literatur.

Adler, Handb. v. Halban-Seitz, Bd. IV. — Albrecht, Handb. v. Halban-Seitz, Bd. IV. — Asch, Z. Geb., 1920, Bd. LXXXII. — ders. Mschr. Geb., 1927, Bd. XLV. — Aschner, Handb. v. Halban-Seitz, Bd. I. — Bartlakowski, Med. Klin., 1931, Nr. 13. — v. Behring, Zbl. Gyn., 1931, Nr. 36. — Braun, Fortschr. Ther., 1925, Nr. 8. — Braun, Münch. med. Wschr., 1924, Nr. 47. — Bucura, Handb. Gyn. v. Stoeckel-Veit, Bd. VIII. — Fröhlich, Med. Welt, 1931, Nr. 18. — Fromme, Handb. Gyn. v. Veit, Bd. IV. — Frommolt, Zbl. Gyn., 1931, Nr. 40. — Halban, Wien. med. Wschr., 1928, Nr. 1. — Hamburger, Med. Welt, 1931, Nr. 41. — Hoevelmann, Dtsch. med. Wschr., 1933, Nr. 36. — Hoffmann, Münch. med. Wschr., 1923, Nr. 33. — Hofstätter, Wien. med. Wschr., 1929, Nr. 43. — Kaufmann, Dtsch. med. Wschr., 1935, Nr. 22. — Kermauner, Wien. med. Wschr., 1928, Nr. 48. — Küstner, Handb. Gyn. v. Veit, Bd. I. — Mandelbaum, Med. Klin., 1926, Nr. 28. — Ochsenius, Münch. med. Wschr., 1932, Nr. 18. — Raban, Ther. Gegenw., 1925, Nr. 2. — Straub, Münch. med. Wschr., 1929, Nr. 49. — Tietze, Mschr. Geb., 1931, Bd. LXXXVIII. — Wagner, Handb. v. Halban-Seitz, Bd. V. — Wiesel, Handb. v. Halban-Seitz, Bd. III. — Wolf, Münch. med. Wschr., 1922, Nr. 35 u. 36. — Wolf, Dtsch. med. Wschr., 1932, Nr. 27. — Wolff, Zbl. Gyn., 1932, Nr. 29. — v. Zalewski, Med. Welt, 1931, Nr. 23.

Mein Lebenslauf.

Am 7. November 1908 wurde ich, Johannes Grott, als Sohn des Postbeamten Joseph Grott und seiner Ehefrau Anna, geb. Kasrath, zu Berlin geboren. Beide sind katholischer Konfession.

Die ersten Schuljahre verbrachte ich auf einer Volksschule. Von Michaelis 1918 ab besuchte ich zu Berlin das Andreas-Realgymnasium, das ich am 12. September 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Dann studierte ich an der Universität Berlin Medizin, wo ich am 25. Februar 1933 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Mein Staatsexamen bestand ich am 11. Dezember 1935 in Berlin mit dem Urteil gut. Als Medizinalpraktikant arbeitete ich ein Jahr auf der 2. inneren Abteilung des Horst-Wessel-Krankenhauses in Berlin.

Am 16. Dezember 1936 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Seitdem bin ich als Assistenzarzt an der 2. inneren Abteilung des Horst-Wessel-Krankenhauses tätig.